

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 07124154
PUBLICATION DATE : 16-05-95

APPLICATION DATE : 08-01-93
APPLICATION NUMBER : 05018047

APPLICANT : SHISEIDO CO LTD;

INVENTOR : YAMAGUCHI MICHIIRO;

INT.CL. : A61B 8/00

TITLE : CONTACT MEDIUM FOR PROBE OF ULTRASONIC DIAGNOSTIC DEVICE

ABSTRACT : PURPOSE: To improve the heating resistance of a curdlan gel and enable sterilization by heating in the autoclave of a sterilizing device by using the gel essentially consisting of the curdlan which is natural polysaccharides as a contact medium for a probe after subjecting the gel to a high-pressure treatment.

CONSTITUTION: This contact medium for the probe which is excellent in safety, acoustic characteristics and sterilization characteristic when a part of the gel or the gel itself is incorporated and indwelt in a living body during pricking or operation consists of the gel essentially consisting of the curdlan which is one kind of the polysaccharides produced by microorganisms and of which the constituting sugar is D glucose and having a moisture content of $\geq 80\%$. The contact medium is obtd. by gelatinizing the curdlan by heating, then subjecting the gel to the high-pressure treatment. The sterilization and gel intensification are attained by further reheating the gel. The curdlan concn. of this contact medium is adequately 1 to 10% and the contact medium satisfies the conditions under which the sound velocity of ultrasonic propagation is 1480 to 1550m/s and the attenuation rate is $\leq 0.3\text{dB/MHz.cm}$. In addition, the contact medium is treated under the high-pressure treatment condition of $\geq 100\text{kg/cm}^2$.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

*Family Member
US 5,579,769
See Search Report*

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 許出願公開番号

特開平7-124154

(43) 公開日 平成7年(1995)5月16日

(51) Int. Cl.⁶

A 6 1 B 8/00

識別記号

庁内整理番号

9361-4C

P I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-18047

(22) 出願日 平成5年(1993)1月8日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 吉田 克典

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 梁木 利男

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 山口 道広

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株

式会社資生堂第一リサーチセンター内

(54) 【発明の名称】 超音波診断装置のプロープ用接触媒体

(57) 【要約】

【目的】優れた超音波特性と機械的強度を有する安全性の高い超音波診断装置のプロープ用接触媒体を提供することを目的とする。

【構成】カードランを主成分とするゲルを高圧処理して得られる超音波診断装置のプロープ用接触媒体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カードランを主成分とするゲルを高圧処理して得られる超音波診断装置のプロープ用接触媒体。

【請求項2】 カードラン濃度が1~10%であり、超音波伝播の音速 1480m/s~1550m/s、減衰率 0.3dB/MHz・cm以下である、請求項1記載の超音波診断装置のプロープ用接触媒体。

【請求項3】 高圧処理条件が100kg/cm²以上である請求項1又は2記載の超音波診断装置プロープ用接触媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は超音波診断装置の探触子（プロープ）用接触媒体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、内臓器疾患の治療においては、患者の体力的負担を軽減し、予後の経過を良好にせしめるために、大がかりな外科手術を行うことなく治療する方法が多数試みられている。また、仮に開腹手術を行うとしても、術前に病巣部の様子を詳細に知ること、並びに術中に臓器表面を切開することなく内部の様子を知ること、は、実際の手術の際に極めて有意義な情報をもたらすことになる。本目的を達成するために、超音波診断が近年著しく発展普及し、これを用いた術前診断の正確さは、最近の手術成績の向上に大いに役立っている。特に甲状腺疾患に超音波診断法と穿刺吸引細胞診を組み合わせることにより診断能の飛躍的向上がなされた。

【0003】 しかしながら、体表面もしくは臓器表面に直接超音波診断装置のプロープを当てて内部の状態を観察しようとした際に超音波診断装置の特性上、表面下数cm以内の領域での鮮明な画像を得ることは非常に困難である。また、実際の体・臓器表面は平らな状態ではなく、各々に特徴的な湾曲・凹凸を持つことになるため、ある一定の形態を保った不可変なプロープでは目的の部位に密着させることは不可能である。すなわち、生体とプロープの間に空気が介在すると超音波伝播率の著しい低下が起こり、診断装置上に正確な画像を結ばなくなる。

【0004】 かかる上記の問題を解決するため、プロープと生体との間に適当なスペーサー（接触媒体）を介在せしめることが有効である。接触媒体はシート状にして診断の際にプロープと体表面等との間に挟むか、あるいは適当な形状に成形しプロープに直接または治具で装着して使用できるものが好ましい。このような接触媒体には適当な柔軟性と機械的強度及び良好な音響特性（超音波減衰率が低いこと等）を有することが要求され、例えば、特開昭55-63636には特定の含水高分子ゲルが開示されている。しかしながら、ここで開示されているゲルは機械的強度が不十分であったり音波の減衰が大きいなどの問題を有しており、その後、これらを改善すべくさま

ざまな努力がなされている。例えば、ポリビニルアルコール系高分子ゲル（特開昭 62-298342、特公平 2-46211）、高吸水性樹脂（特開平 4-53544）、各種有機・無機高分子（特公平 2-2152）のものが知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記のような高分子ゲルは依然として種々の問題を有していた。すなわち、合成高分子を用いたものは、穿刺時あるいは術中にゲルの一部もしくはゲル自体が生体内に混入・留置される可能性があり、ゲルそのものや残留モノマーに由来する毒性が懸念され、安全性の上で問題があった。また、安全性が高いと考えられる天然高分子やポリビニルアルコールゲルも音響特性が不十分であり（例えば減衰率が高い）、このような音響特性を向上させるには、含水率を上げる必要があり、一方、含水率をあげると機械的強度が低下してしまうという欠点があった。またポリビニルアルコールゲルは圧力を加えると離水し易く、体・臓器表面に押し付けて使用するプロープ用接触媒体としては不向きであった。加えて滅菌性に劣る（簡便な滅菌法であるオートクレーブによる121℃の加熱で完全に溶解し、原形をとどめ得ない）ため実用化に至っていない。このような状況から、従来より穿刺・術中にも使用可能で安全なプロープ用接触媒体が望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】 そこで本発明者等は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、天然多糖類であるカードランを主成分とするゲルを高圧処理してプロープ用接触媒体として用いることにより、これらの問題が全て解決されることを見だし、本発明を完成した。カードランより調製したゲルは、安全性が極めて高く、仮に体内に留置されても長時間かけて生体内で徐々に分解される性質を有する（薬学雑誌 110（10）869-875, 1990）。しかしながら、高度に精製されたカードランから得られるゲルは121℃、20分間のオートクレーブ滅菌でひび割れを生じるなど、耐熱性の点ではまだ十分に満足できるものではなかった。しかし、本発明者らはゲル化に引き続いて高圧処理を施すことによって、カードランゲルの加熱耐性を向上させ得ることを見だし、この問題を解決したのである。すなわち高圧処理カードランゲルは、簡便な滅菌装置オートクレーブで加熱滅菌が可能であり、超音波診断装置用プロープの接触媒体、特に穿刺・術中に使用するプロープの接触媒体として極めて優れている。以下、本発明の構成について詳述する。

【0007】

【構成の具体的な説明】 本プロープ用接触媒体はカードランを主成分とする高含水ゲルである。カードランについては、日本食品工業学会誌Vol.38, No.8, 736-742(1991)などに記載されており、微生物（*Alcaligenes faeca*

lis var. myxogenesまたはAgrobacteriumの多くの菌株やRhizobium)が産生する多糖類の一種で、構成糖はD-グルコースのみであり、そのグルコシド結合の99%以上が β -1,3結合である。カードランは水に不溶であるが、水酸化ナトリウムなどのアルカリ性水溶液には溶解する。カードランの均一な水分散液の調製法としては、カードラン粉末に水を加え高速ホモジナイザーもしくはカッターミキサー等で激しく攪拌するか、55℃程度の温水に手やプロペラ攪拌機等を用いて攪拌しながらカードランを加えた後、冷却する方法が知られている。この水分散液を加熱するとゲルを形成する。加熱によって得られるゲルは、その処理温度により2つの型に大別される。すなわち、80℃以上の加熱により得られる熱不可逆性のゲルと、約60℃で加熱した後、冷却して得られる熱可逆性のゲルであり、各々ハイセットゲルおよびローセットゲルと呼ばれる。また加熱をしなくてもカードランをアルカリ性水溶液に溶解し、これを静置したまま炭酸ガス等で中和するか、透析膜を用いて水酸化ナトリウムを除去することでもゲルを調製することができる。または、アルカリ性水溶液にカルシウムイオンやマグネシウムイオンなどのカチオンを添加して解離した水酸基とカチオンによる架橋構造をつくらせることによってゲル形成させることができる。

【0008】本発明のプロープ用接触媒体は、カードランを主成分とし含水率が80%以上のゲルであり、加熱によるゲル化に次いで高圧処理を行うことによって得られるものである。場合によっては、更に再加熱することにより無菌化とゲル強度の向上を図ることが可能である。次に、製造方法の一例を紹介する。まず前述のカードラン水分散液を調製する。カードラン濃度としては、1~10%好ましくは2~5%とする。この分散液を真空下で脱気後、平板または成形用鋳型に静かに注入し、再び真空下で充分に脱気を行う。これを加熱滅菌装置もしくは湯浴中で60℃以上好ましくは80℃以上の温度で、好ましくは10分間以上加熱しゲル化を行う。冷却後、ゲルを100kg/cm²以上好ましくは1000kg/cm²以上で高圧処理し、その後、60℃以上好ましくは80℃以上の温度で、好ましくは10分間以上加熱を行うか放射線照射による滅菌操作により、より強固なゲルが得られる。この時の加熱温度は1回目以上でより長時間行うほどゲルの強度を増すことができる。

【0009】最近、カードランの水分散液を高圧処理し、次いで加熱処理することにより、ゲル強度を上げる方法が開示されている(特開平4-158752)が、そのメカニズムはいまだ明らかになっていない。穿刺・術中用に使用する接触媒体は使用時には無菌状態でなければならない。そのため接触媒体の無菌化には、病院内で簡便に滅菌操作が行え、最も普及している加熱滅菌装置(オートクレーブ)が使用できることが望ましい。食品レベルで用いられているカードラン粉末中には培地・微生物由

来の不純物が多く含まれ、粉末はわずかに褐色を帯びている。穿刺・術中用に使用する接触媒体の原料としては、当然このような不純物を含まない高度に精製された原料を使用することが望ましい。しかしながら、このように精製されたカードラン粉末を用い、加熱ゲルを調製すると温度の上昇(多くは100℃以上)にともないゲルにひび割れを生ずるようになる。上記のようなひび割れの原因には加熱に伴うカードラン分子の結晶化が予想されるが、このような結晶化を抑制するには、他の物質を添加する方法が一般的である。カードランの場合、水に不溶性であるため、分子レベルで完全に均一な混合液を調製することが難しい。そのためこれまで精製カードランゲルのひび割れを回避することは非常に困難であった。

【0010】しかしながら、前述の加圧処理(100kg/cm²以上、好ましくは1000~10000kg/cm²)を行うことにより加熱に伴うひび割れの問題を解消することが可能となった。加圧処理の方法としては100kg/cm²以上の高圧が得られるのであればいずれの方法でもよいが、近年、三菱重工業より任意の温度下で、高圧処理の行える装置が市販されている。加圧処理の手順は、特開平4-158752にあるようにカードラン分散液を加圧処理してから加熱ゲル化するよりも、先にひび割れの起こらない温度、好ましくは60~100℃で加熱ゲル化してから加圧処理する方が望ましく、加熱に伴う割れに対して高い耐性が得られる。加圧処理する際の温度は、すでにゲル化してあるためにゲル化温度以下で行う必要はなく、任意の温度に設定できる。

【0011】カードランの濃度としては、均一な分散液の得られる濃度であればいずれでもよいが、1~10%好ましくは2~5%が望ましい。1%以下では調製されたゲルの強度が不十分であり、10%以上となると分散液の粘度が高くなり気泡を含まない均一なゲルを得ることが難しくなる。また、同ゲルを接触媒体として用いる場合、優れた音響特性を与えるために高含水率である必要があり、カードラン濃度として5%以下であることが望ましい。2~5%の濃度であってもゲルの強度は充分であり、体表面に押し付けて変形を伴う操作にも破壊されることはない。

【0012】本発明のプロープ用接触媒体には、ゲルの主成分であるカードラン以外に、他の高分子物質(例えば、アルギン酸、カラギナン、寒天、グルコマンナン、でんぷん、ヒアルロン酸、スクレログルカン、シゾフィラン、レンチナン、パラミロン、カロス、ラミナラン、セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ニトロセルロース、ポリビニルアルコール)や各種の塩類(例えば、リン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、ホウ酸の各ナトリウム塩もしくはカリウム塩、塩化ナトリウム)、各種の糖類(例えば、グルコース、シュクロース、マルトース、ガラクトース、マンノース、ラクトー

ス等)、尿素、グリセリン、シリコンのうち1種類もしくは2種以上の物質を配合することによっても、より優れた特性を示すゲルが得られる。

【0013】このようにして調製されるゲルは、適度な柔軟性を有すると共に、成形が極めて容易であり、一定の形状を持つプローブと接触媒体との接続を考えた場合、非常に有利である。このようにして調製されたゲルは、全て良好な音響特性を示した。すなわち、音速は水の場合に近い $1490 \sim 1543 \text{ m/s}$ 、減衰は $0.05 \sim 0.23 \text{ dB/MHz} \cdot \text{cm}$ であり、これまで知られているゲルのうちで最も低い減衰率を示した。また、同ゲルの機械的強度を測定したところ、破壊強度 $5.91 \times 10^2 \sim 4.64 \times 10^3 \text{ g/cm}^2$ 、ヤング率 $2.16 \times 10^6 \sim 7.38 \times 10^6 \text{ dyn/cm}^2$ を示し、プローブ用接触媒体として使用するのに十分な強度を持つことも明かであった。

【0014】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。

実施例1

カードラン(武田薬品工業(株))3.5重量部に96.5重量部の水を加え、高速ホモジナイザーで10分間攪拌した。上記カードラン水分散液を真空下で充分に脱気後、型に注入し100℃、10分間の加熱によりゲル化を行った。冷却し型から取り出した後、ヒートシールバックに充填し高圧処理装置により21℃、3000kg/cm²、10分間の処理を行った。その後、加熱滅菌器で121℃、20分間の加熱を行い、この操作により完全なゲル化と滅菌が同時に可能であった。上記のように調製したゲルについて音響特性を測定した結果、音速1502m/s、減衰0.14dB/MHz・cmとの値を得た。また、レオメーター(不働工業(株)製;NRM-2010J-CW)で物性を測定したところ、破壊強度 $2.97 \times 10^3 \text{ g/cm}^2$ 、ヤン*

*グ率 $5.19 \times 10^6 \text{ dyn/cm}^2$ を示した。次に、上記接触媒体を超音波診断装置のプローブと皮膚の間に置き画像診断を行ったところ、ゲルを介在せしめない場合に比較し明かに鮮明な画像が得られた。

【0015】比較例1

高圧処理を除き、実施例1と全く同様の操作でカードランゲルを得た。同ゲルは121℃、20分間の加熱によってひび割れを生じ、超音波診断装置のプローブ用接触媒体としては不適切であった。これに対し、実施例1の高圧処理ゲルは121℃、20分間の処理を繰り返してもひび割れを全く生ずることがなく、明かに耐熱性が向上していた。

【0016】比較例2(特開平4-158752の記載による)

実施例1に基づき、3.5%カードラン分散液を調製し脱気を行った。この分散液をヒートシールバックに充填し、高圧処理装置により21℃、3000kg/cm²、10分間の処理を行った。その後、この処理済み分散液を型に静注し、100℃、10分間の加熱によりゲル化を行い、冷却後、型から取り外した。続いて121℃、20分間の加熱により滅菌を行ったところ、多数のひび割れを生じ、超音波診断装置のプローブ用接触媒体としては不適切であった。

【0017】実施例2

上記実施例の水の代りに、等張の塩化ナトリウム水溶液を用いさらに、カードラン濃度を2から5%に調整してプローブ用接触媒体を調製した。この様に塩を添加することにより、水の場合に比較して保存中のゲルの劣化防止が可能となった。また、塩の添加による音響特性の低下は全く認められず(表1)、上記プローブ用接触媒体を使用することにより、鮮明な診断画像が得られた。

【0018】

〔表1〕カードランゲルの音響特性に及ぼす塩の影響

調製液	カードラン 濃 度	音速 m/s	減衰 dB/MHz・cm
水	2%	1495	0.07
	3%	1498	0.09
	4%	1508	0.13
	5%	1507	0.16
生理的食塩水	2%	1510	0.08
	3%	1515	0.09
	4%	1519	0.14
	5%	1522	0.17

【0019】実施例3

カードラン7重量部、アルギン酸0.3重量部に92.7重量部の水を加え高速ホモジナイザーで、13000回転※50

※/分、5分間攪拌した。これを真空下で脱気した後、型に注入し100℃、10分間の加熱によりゲル化を行った。冷却し型から取りはずした後、10%塩化カルシウ

7

ム溶液に浸しアルギン酸のゲル化を行った。24時間後にゲルを取り出して水洗後、ヒートシールバックに充填し高圧処理装置により21℃、10分間で5000kg/cm²の処理を行った。その後、加熱滅菌器で121℃、20分間の加熱を行い完全なゲル化と滅菌を同時に行った。得られたプローブ用接触媒体を用いて超音波診断を行ったところ、接触媒体を用いない場合に比較し、明かに鮮明な画像が得られた。

【0020】

8

【発明の効果】本発明の超音波診断装置プローブ用接触媒体は高含水率のゲルからなり、極めて優れた超音波特性・機械的強度を持つものである。しかも、天然多糖類を原料としているために安全性も高く、加えて安価に大量に供給が可能である。また、通常の加圧滅菌装置が使用でき無菌化も容易である。また、本発明のプローブ用接触媒体は、適当な接続部品を用いて超音波診断装置のプローブに直接固定することが可能であり、その使用性は従来に比較してはるかに向上するものと考えられる。